

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15>



# ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ДЕГИДРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕПСИСЕ И ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ ПОД КОНТРОЛЕМ ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ\*

Н. О. ХРОМАЧЕВА, Е. В. ФОТ, В. В. КУЗЬКОВ, М. Ю. КИРОВ

Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, г. Архангельск, РФ

**Цель:** улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) путем применения целенаправленной дегидратационной терапии.

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включено 60 пациентов с сепсисом и ОРДС, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) не менее 24 ч. Пациенты были рандомизированы в группы дегидратации под контролем внесосудистого (группа индекса внесосудистой воды легких – ИВСВЛ,  $n = 30$ ) или внутрисосудистого сектора (группа индекса глобального конечного диастолического объема – ИГКДО,  $n = 30$ ). Дегидратацию проводили в течение 48 ч путем назначения диуретиков либо аппаратной ультрафильтрации. У всех пациентов оценивали параметры вентиляции, газовый состав артериальной крови, а также показатели волюметрического мониторинга. Исходные характеристики пациентов не различались между группами.

**Результаты.** К 48 ч целевой гидробаланс был достигнут в обеих группах. В группе ИВСВЛ к 48 ч наблюдали снижение ИВСВЛ на 15,4% ( $p < 0,001$ ), а также повышение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  на 23,3% от исходных значений ( $p < 0,001$ ), параллельно с этим отмечали снижение уровня креатинина и мочевины ( $p < 0,05$ ). В группе ИГКДО показатель  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  увеличился на 12,5% ( $p = 0,021$ ), в то время как значение ИВСВЛ не изменялось ( $p = 0,4$ ). Максимальное снижение ИВСВЛ и повышение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  достигнуты при прямом ОРДС.

**Выводы.** Целенаправленная дегидратационная терапия у пациентов с сепсисом и ОРДС приводит к улучшению оксигенации и органной функции, при этом эффективность дегидратации выше при прямом ОРДС. Алгоритм дегидратации по внесосудистому сектору позволяет добиться более адекватной коррекции отека легких и острого повреждения почек. Вместе с тем при сепсис-индуцированном ОРДС необходим персонализированный подход к коррекции волемического статуса.

**Ключевые слова:** дегидратационная терапия, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, индекс внесосудистой воды легких, индекс глобального конечного диастолического объема

**Для цитирования:** Хромачева Н. О., Фот Е. В., Кузьков В. В., Киров М. Ю. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем волюметрического мониторинга гемодинамики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 6-15. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15

## GOAL-DIRECTED DEHYDRATION THERAPY IN SEPSIS AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME GUIDED BY VOLUMETRIC HEMODYNAMIC MONITORING

N. O. KHROMACHEVA, E. V. FOT, V. V. KUZKOV, M. YU. KIROV

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

E. E. Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

The aim of our study was to improve results of treatment of critically ill patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) using the goal-directed dehydration therapy (DT).

Sixty adult patients with sepsis and ARDS receiving mechanical ventilation for at least 24 hours were enrolled into a prospective randomized study. The patients were randomized into groups of dehydration guided either by extravascular (group of extravascular lung water index – EVLWI,  $n = 30$ ) or intravascular (group of global end-diastolic volume index – GEDVI,  $n = 30$ ) compartment. Dehydration was performed over 48 hours by administering diuretics or controlled extracorporeal ultrafiltration. We measured ventilation parameters, blood gases, and parameters of volumetric monitoring. The baseline characteristics of the patients did not differ between the groups. By 48 hours, the target fluid balance was achieved in both groups. In the EVLWI group at 48 hours, we found reduction of EVLWI by 15.4% ( $p < 0.001$ ) and increase in  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  by 23.3% as compared with baseline ( $p < 0.001$ ). In parallel, we observed decrease in creatinine and urea ( $p < 0.05$ ). In the GEDVI group,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  rose by 12.5% ( $p = 0.021$ ), whereas EVLWI remained unchanged ( $p = 0.4$ ). Maximal decrease in EVLWI and improvement of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  were achieved in direct ARDS.

Thus, in patients with sepsis and ARDS the de-escalation goal-directed therapy resulted in the improvement of arterial oxygenation and organ function. The efficacy of dehydration was increased in direct ARDS. The extravascular compartment dehydration algorithm attenuated pulmonary edema and acute kidney injury more efficiently. Therefore, sepsis-induced ARDS may require personalized therapeutic approach.

**Key words:** dehydration therapy, acute respiratory distress syndrome, sepsis, extravascular lung water index, global end-diastolic volume index

**For citations:** Khromacheva N.O., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Goal-directed dehydration therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome guided by volumetric hemodynamic monitoring. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 6, P. 6-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15

\* Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ МД–4984.2015.7 и гранта Президента РФ для ведущих научных школ НШ–3927.2018.7

Главными задачами целенаправленной терапии (ЦНТ) критических состояний являются улучшение транспорта кислорода к тканям и оптимизация органной перфузии [24]. Анализ результатов многочисленных исследований демонстрирует, что проведение ЦНТ уменьшает длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также улучшает выживаемость [13, 19, 32]. Вместе с тем на сегодняшний день основными проблемами широкого внедрения ЦНТ остаются ограниченные возможности мониторинга, гетерогенность пациентов, находящихся в критическом состоянии, и отсутствие единых стандартов ведения больных с различными вариантами нарушений гемодинамики [5].

Одним из наиболее часто встречающихся критических состояний, при развитии которых может быть использована ЦНТ, является сепсис. Уже к 3-м сут с момента возникновения сепсиса на фоне синдрома капиллярной утечки наблюдается развитие системной гипергидратации и дальнейшее проведение массивной инфузионной терапии становится опасным [1, 4]. Избыточная инфузионная терапия при сепсисе приводит к прогрессированию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), увеличению продолжительности ИВЛ и госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), а также к росту летальности [20, 21].

Следуя современной концепции фазовой терапии критических состояний, после последовательных фаз инфузионной ресусцитации (болюсной нагрузки), оптимизации и стабилизации пациент вступает в стадию деэскалации, основной целью которой является достижение отрицательного гидробаланса для уменьшения тканевого отека [22]. Важную роль при этом может играть персонализированный подход к дегидратации в рамках отсроченной ЦНТ [11, 18]. Отрицательный гидробаланс достигается с помощью диуретиков или путем экстракорпоральной ультрафильтрации в рамках заместительной почечной терапии (ЗПТ) [23].

В течение последних лет для оценки волюметрических параметров, характеризующих внутрисосудистый и внесосудистый секторы организма, используется метод транспульмональной термодилуции (ТПТД) [5, 7]. Показателем ТПТД, отражающим степень гидратации легочного интерстиция, является индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) [5, 29]; данный параметр может быть использован в качестве ориентира для проведения ЦНТ [3]. Еще одним параметром, оцениваемым с помощью метода ТПТД и характеризующим преднагрузку, служит индекс глобального конечного диастолического объема (ИГКДО). Оба этих показателя могут применяться в том числе и у пациентов с септическим шоком и ОРДС [14, 22].

Тем не менее на сегодняшний день роль показателей ИВСВЛ и ИГКДО в качестве ориентиров при проведении терапии у больных различных катего-

рий остается предметом дискуссий. В связи с этим целью исследования стало улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом и ОРДС путем применения целенаправленной дегидратационной терапии на основе ИВСВЛ и ИГКДО.

## Материалы и методы

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Архангельск). Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич». В ходе одноцентрового проспективного рандомизированного исследования, проводимого в период с 2014 по 2019 г., обследовано 65 пациентов с диагнозами «сепсис» и «ОРДС». При постановке этих диагнозов использовали определения Surviving Sepsis Campaign, «Третье международное соглашение об определении сепсиса и септического шока» и Берлинскую классификацию ОРДС [12, 28]. Критериями включения в исследование служили: получение согласия консилиума из трех врачей и в последующем, после прекращения седации и восстановления сознания, самого пациента; наличие критериев сепсиса и ОРДС; возраст пациента более 18 лет; проведение ИВЛ в течение не менее 24 ч. Критериями исключения являлись: наличие черепно-мозговой травмы, гиповолемического шока, морбидного ожирения (индекс массы тела  $> 40 \text{ кг/м}^2$ ), инотропной/вазопрессорной поддержки норадреналином в дозе  $> 0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , абдоминального компартмент-синдрома, риска бабтравмы (деструкция легких).

На этапе скрининга из исследования исключено 5 пациентов. Причинами исключения были: ранний летальный исход ( $n = 2$ ); нарастание дозы норадреналина  $> 0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  ( $n = 2$ ); отсутствие доказанного очага инфекции ( $n = 1$ ).

Рандомизацию осуществляли методом конвертов на две группы целенаправленной дегидратационной терапии, контролируемой по значениям ИВСВЛ ( $n = 30$ ) или ИГКДО ( $n = 30$ ). В группе ИВСВЛ целевые значения гидробаланса к 48 ч с момента включения в исследование составляли от 0 до +3 000 мл при ИВСВЛ  $< 10 \text{ мл/кг}$  и от 0 до -3 000 мл при ИВСВЛ  $\geq 10 \text{ мл/кг}$ . В группе ИГКДО целевой гидробаланс устанавливали от 0 до +3 000 мл при ИГКДО  $< 650 \text{ мл/м}^2$  и от 0 до -3 000 мл при ИГКДО  $\geq 650 \text{ мл/м}^2$ . При ИГКДО  $> 800 \text{ мл/м}^2$  в обеих группах значение целевого гидробаланса не должно было превышать +500 мл. Для проведения инвазивного мониторинга гемодинамики методом ТПТД катетеризировали бедренную артерию катетером 5F (PV1520L20, Pulsion Medical Systems, Германия); использовали монитор  $\text{PiCO}_2$  (Pulsion Medical Systems, Германия). Термодилуцию выполняли путем трехкратного введения 15 мл охлажден-

ного ( $< 4^{\circ}\text{C}$ ) 0,9%-ного раствора натрия хлорида в отдельный порт многопросветного центрального венозного катетера 8–10 F. Осуществляли непрерывный мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления ( $\text{АД}_{\text{СРЕД}}$ ), центрального венозного давления (ЦВД), оценивали сердечный индекс (СИ), ИВСВЛ и ИГКДО.

Вентиляцию легких проводили аппаратом Puritan Bennett 840 (Medtronic, США) в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (SIMV), с давлением на вдохе, необходимым для поддержания дыхательного объема на уровне 6–8 мл/кг предсказанной массы тела, и положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 8–12 см вод. ст.; фракцию вдыхаемого кислорода устанавливали на уровне 40–60% для достижения насыщения крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) в пределах 92–97%. При необходимости осуществляли седацию пропофолом в комбинации с фентанилом до достижения уровня седации по Ramsay 3 балла. При тяжелом ОРДС и необходимости синхронизации с респиратором использовали введение миорелаксантов (пипекурония бромид).

Дегидратацию проводили путем назначения диуретиков (фуросемид со стартовой скоростью  $0,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  в течение не менее 12 ч). У пациентов, резистентных к введению диуретиков, осуществляли непрерывную вено-венозную гемодиализацию при помощи аппарата multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Германия) с применением полусинтетического гемофильтра AV1000S и стандартного полиионного замещающего раствора (субституата) Naemofiltration solution HF23 (Fresenius Medical Care, Германия).

**Таблица 1.** Общие характеристики пациентов

*Table 1.* General data of the patients

Показатель	Группа дегидратации	
	ИВСВЛ ( $n = 30$ )	ИГКДО ( $n = 30$ )
Возраст, годы	54 (24–79)	58 (30–86)
Пол, мужчины/женщины	16/14	20/10
Нозологическая структура, $n$ (%):		
– пневмония	19 (63,3)	13 (43,3)
– панкреонекроз	5 (16,7)	7 (23,3)
– перитонит	2 (6,7)	9 (30,0)
– медиастинит	2 (6,7)	–
– пиелонефрит	1 (3,3)	1 (3,3)
– флегмона мягких тканей	1 (3,3)	–
Прямой ОРДС, $n$ (%)	19 (63,3)	13 (43,3)
Непрямой ОРДС, $n$ (%)	11 (36,7)	17 (56,7)
Критерии ОРДС, $n$ (%):		
– легкий	14 (46,6)	17 (56,6)
– умеренный	14 (46,6)	12 (40,6)
– тяжелый	2 (6,8)	1 (2,8)
Структура органной дисфункции, $n$ (%):		
– септический шок	10 (33,3)	11 (36,6)
– ДВС-синдром	17 (56,6)	19 (63,3)
– печеночная недостаточность	8 (26,6)	11 (36,6)
– почечная недостаточность	22 (73,3)	18 (60)
Начальная оценка по шкале SOFA, баллы	8 (3–14)	8 (4–14)
Оценка по шкале SOFA через 48 ч, баллы	6 (1–14) <sup>†</sup>	7 (1–16) <sup>†</sup>

Газовый состав артериальной и венозной крови исследовали с помощью аппарата ABL Flex 800 (Radiometer, Дания). Измерение гемодинамических показателей, дыхательных параметров, газового состава крови проводили до начала исследования, а также через 12, 24 и 48 ч от начала исследования. Биохимические показатели (креатинин, мочеви́на, билирубин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок), а также количество баллов по шкале SOFA оценивали до начала исследования, через 24 и 48 ч от начала исследования. Кроме того, учитывали продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре, выживаемость на 28-й день.

*Статистический анализ.* Для анализа данных применяли программу SPSS (версия 17, IBM, США). Распределение данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде медианы (25–75-й проценти́ли). Межгрупповые сравнения проводили при помощи U-критерия Манна – Уитни или критерия  $\chi^2$ , внутригрупповые – с использованием критерия Уилкоксона. Оценку корреляционных связей осуществляли с помощью теста Спирмена с расчетом значения  $\rho$ . Для оценки прогностических возможностей выполняли построение ROC-кривых и оценку площади под ними (AUC). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Группы статистически значимо не различались по демогра-

**Таблица 1. Продолжение (Table 1. Continue)**

Показатель	Группа дегидратации	
	ИВСВЛ (n = 30)	ИГКДО (n = 30)
Использование норадреналина, n (%)	19 (63,3)	21 (70)
Начальная доза норадреналина, мкг/кг в 1 мин	0,15 (0,1–0,21)	0,16 (0,1–0,2)
Доза норадреналина, мкг/кг в 1 мин через 48 ч	0,05 (0,01–0,09) †	0,09 (0,03–0,14) †
Методы дегидратационной терапии (фуросемид/УФ), n (%)	18(60)/12(40)	19(63)/11(37)
Гидробаланс за 24 ч до начала исследования, мл	649 (-167...+1 466)	724 (56...+1 391)
Гидробаланс через 48 ч после начала ДТ, мл	-2 297 (-3 020...-1 573) †	-2 298 (-2 982...-1 616) †
Длительность ИВЛ, сут	10 (7–12)	11 (8–15)
Длительность госпитализации в ОИТ, сут	18 (13–23)	15 (11–19)
Длительность госпитализации в стационаре, сут	36 (23–48)	26 (20–33)
28-дневная летальность, n (%)	10 (33,3)	14 (46,7)

*Примечание:* ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких, ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, УФ – ультрафильтрация, ДТ – дегидратационная терапия, ОИТ – отделение интенсивной терапии;

† –  $p < 0,05$  при сравнении с исходными значениями при проведении внутригрупповых сравнений

фическим показателям, нозологической структуре сепсиса, критериям и генезу ОРДС, характеру и тяжести органной дисфункции, потребности в вазопрессорной поддержке и ЗПТ. По сравнению с исходными значениями тяжесть органной дисфункции по шкале SOFA статистически значимо снижалась к 48 ч от момента начала исследования в обеих группах (в группе ИВСВЛ  $p = 0,038$ ; в группе ИГКДО  $p = 0,041$ ). Также отмечалось значимое снижение вазопрессорной поддержки как в группе ИВСВЛ ( $p = 0,018$ ), так и в группе ИГКДО ( $p = 0,02$ ). В обеих группах перед началом исследования зафиксировали положительный гидробаланс, при этом после 48 ч дегидратационной терапии удалось достичь целевого отрицательного

гидробаланса без межгрупповых различий (табл. 1). Длительность ИВЛ, госпитализации в ОРИТ и в стационаре, а также 28-дневная летальность статистически значимо не различались между группами.

Изменения гемодинамики и биохимических параметров на этапах исследования приведены в табл. 2. Показатели АД<sub>СРЕД</sub>, ЧСС и СИ статистически значимо не различались между группами. Через 48 ч от начала дегидратации наблюдалось снижение ЦВД, при этом в группе ИВСВЛ отмечали тенденцию к снижению ЦВД по сравнению с группой ИГКДО ( $p = 0,06$ ). В группе дегидратации по внесосудистому сектору ИГКДО значимо снижался к 24 ч от начала дегидратации ( $p = 0,049$ ). В группе дегидратации по внутрисосудистому сектору ИГКДО

**Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных параметров в группах дегидратационной терапии**

**Table 2. Changes in clinical and laboratory parameters in the groups receiving dehydration therapy**

Параметры	Группа	Стадии		
		начало исследования	через 24 ч после начала дегидратации	через 48 ч после начала дегидратации
АД <sub>СРЕД</sub> , мм рт. ст.	ИВСВЛ	82 (71–94)	77 (66–89)	80 (73–90)
	ИГКДО	80 (73–85)	80 (72–84)	83 (76–96)
ЧСС, уд/мин	ИВСВЛ	100 (80–111)	89 (79–104)	94 (78–104)
	ИГКДО	92 (79–110)	89 (78–109)	93 (84–107)
СИ, л/(мин · м <sup>2</sup> )	ИВСВЛ	3,6 (3,0–4,2)	3,4 (2,9–4,4)	3,7 (3, 1–4,4)
	ИГКДО	3,7 (3,1–4,2)	3,8 (3,3–4,3)	3,9 (3,5–4,5)
ЦВД, мм рт. ст.	ИВСВЛ	10 (7,7–12,0)	6,5 (5,0–10,0)	8,0 (4,5–10,0) †
	ИГКДО	9,0 (6,7–12,5)	9,5 (7,0–11,2)	10,0 (7,5–12,0)
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	ИВСВЛ	816 (642–951)	768 (636–956) †	751 (602–1 005)
	ИГКДО	776 (701–902)	763 (708–903)	778 (702–908)
ИВСВЛ, мл/кг	ИВСВЛ	13,0 (10,0–17,5)	12,0 (9,0–15,2)	11,0 (8,0–16,0) †
	ИГКДО	9,0 (7,0–11,2)*	9,0 (7,0–12,0)*	9,0 (7,0–12,0)*
ИПЛС, отн.	ИВСВЛ	2,7 (2,2–3,2)	2,6 (2,1–3,2)	2,5 (2,0–3,0)†
	ИГКДО	1,8 (1,5–2,1)*	1,6 (1,4–1,8)*	1,8 (1,6–2,0)*

Таблица 2. Продолжение (Table 2. Continue)

Параметры	Группа	Стадии		
		начало исследования	через 24 ч после начала дегидратации	через 48 ч после начала дегидратации
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	ИВСВЛ	195 (133–253)	241 (168–310) <sup>†</sup>	254 (159–319) <sup>†</sup>
	ИГКДО	217 (185–272)	258 (215–341) <sup>†</sup>	248 (1 944–330) <sup>†</sup>
ВЕ, ммоль/л	ИВСВЛ	-3,1 (-7,3...-0,8)	-0,8 (-3,5...-2,8) <sup>†</sup>	-0,8 (-2,1...-1,5) <sup>†</sup>
	ИГКДО	-4,1 (-6,3...-0,7)	-1,3 (-3,4...-0,7) <sup>†</sup>	-0,4 (-2,8...-1,6) <sup>†</sup>
Лактат, ммоль/л	ИВСВЛ	1,7 (1,1–3,0)	2,0 (1,5–2,8)	1,7 (1,2–2,6)
	ИГКДО	1,8 (1,2–2,9)	2,0 (1,6–2,3)	1,9 (1,4–3,0)
Креатинин, мкмоль/л	ИВСВЛ	126 (98–168)	119 (98–158)	107 (93–142) <sup>†</sup>
	ИГКДО	123 (79–179)	136 (88–175)	133 (85–161)
Мочевина, ммоль/л	ИВСВЛ	9 (8–12)	10 (8–12)	8 (6–12)
	ИГКДО	12 (8–19)	13 (9–19)*	13 (9–17)*
Альбумин, г/л	ИВСВЛ	28 (25–33)	28 (23–31)	29 (23–32)
	ИГКДО	26 (22–29)	27 (23–29)	24 (18–32)
СРБ, мг/л	ИВСВЛ	203 (114–370)	218 (116–378)	230 (124–361)
	ИГКДО	194 (164–410)	191 (153–381)	198 (120–398)

Примечание: ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких, ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема, АД<sub>СРЕД</sub> – среднее артериальное давление, ЦВД – центральное венозное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СИ – сердечный индекс, ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода, ВЕ – избыток оснований, СРБ – С-реактивный белок. † –  $p < 0,05$  при проведении внутригрупповых сравнений, \* –  $p < 0,05$  при проведении межгрупповых сравнений

не изменялся. Исходно у всех больных, включенных в исследование, отмечали повышенные значения ИВСВЛ. В группе ИВСВЛ в течение 48 ч наблюдали снижение ИВСВЛ на 15,4% ( $p < 0,001$ ) и повышение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 23,3% от исходных значений ( $p < 0,001$ ). В группе ИГКДО показатель PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> увеличился на 12,5% ( $p = 0,02$ ), в то время как значение ИВСВЛ не менялось ( $p = 0,4$ ). Индекс проница-

емости легочных сосудов (ИПЛС) в группе ИВСВЛ исходно и в ходе исследования был выше, чем в группе ИГКДО ( $p = 0,041$ ). В течение 48 ч ИПЛС в группе дегидратации по внесосудистому сектору значительно снизился ( $p = 0,02$ ), в то время как в группе ИГКДО остался на прежнем уровне.

Как показано на рис. 1, у пациентов с ОРДС непрямого генеза перед началом исследования

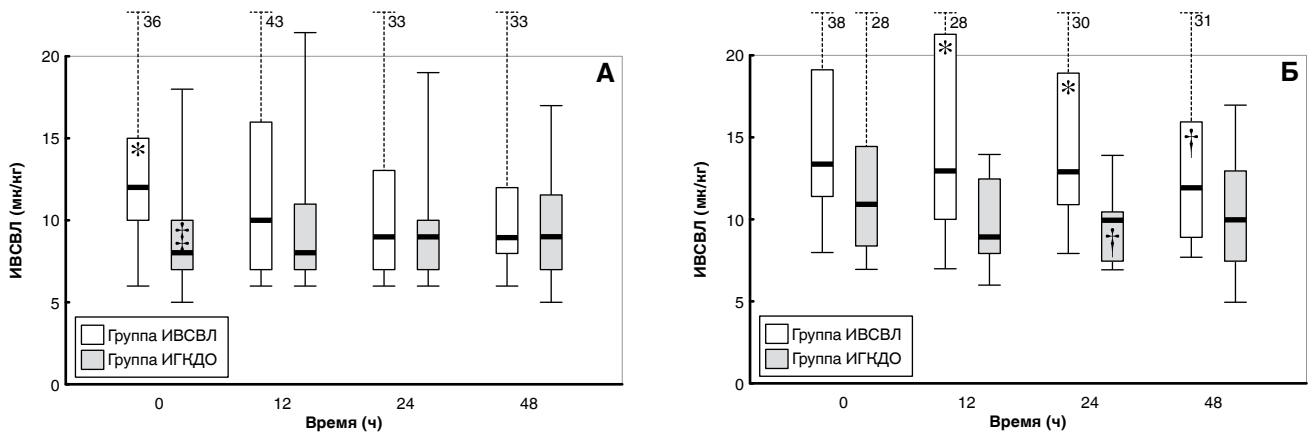


Рис. 1. Изменения индекса внесосудистой воды легких при проведении дегидратационной терапии у больных с непрямым (А) и прямым (Б) ОРДС на фоне сепсиса. Результаты представлены как медиана (25–75-й процентили). Верхние экстремумы обозначены пунктирной линией с указанием соответствующего значения в мл/кг.

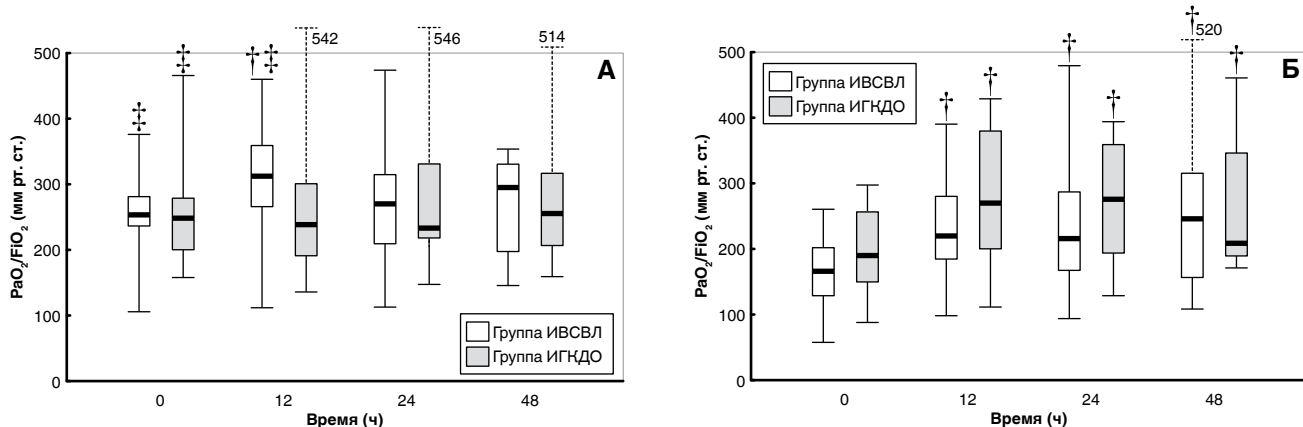
\* –  $p \leq 0,05$  при сравнении групп ИВСВЛ и ИГКДО, † –  $p < 0,03$  при внутригрупповом сравнении с исходными значениями, ‡ –  $p < 0,05$  при сравнении между непрямым и прямым ОРДС на каждом из этапов исследования

Fig. 1. Changes in extravascular lung water index during dehydration therapy in the patients with indirect (A) and direct (B) ARDS and concurrent sepsis. The results are presented as the median (25–75th percentile). The dashed line indicate the corresponding value of upper extrema in ml/kg.

\* –  $p \leq 0,05$  when comparing the EVLWI and GEDVI groups, † –  $p < 0,03$  when comparing with initial data within the group, ‡ –  $p < 0,05$  when comparing direct and indirect ARDS at each stage of the study

ИВСВЛ в группе дегидратации по ИГКДО был ниже, чем при прямом ОРДС ( $p = 0,045$ ). При этом у пациентов с непрямым ОРДС показатели ИВСВЛ не менялись в ходе исследования независимо от варианта дегидратации. В то же время у пациентов с ОРДС легочного генеза ИВСВЛ снижался к 48 ч с 13,5 (11,5–19,2) до 12,0 (8,0–16,0) мл/кг ( $p = 0,04$ ) в группе дегидратации по внутрисосудистому сектору и к 24 ч с 10,0 (10,0–15,0) до 9,0 (8,0–12,0) мл/кг ( $p = 0,046$ ) в группе дегидратации по внесосудистому сектору (рис. 1).

У пациентов с непрямым ОРДС отмечали исходно более высокие значения  $PaO_2/FiO_2$  по сравнению с ОРДС легочного генеза (рис. 2). В группе дегидратации по внесосудистому сектору показатель  $PaO_2/FiO_2$  транзитивно повышался на 19,3% по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,02$ ), при этом в группе ИГКДО оксигенация значимо не улучшалась. Напротив, у пациентов с прямым ОРДС отмечали достоверное повышение  $PaO_2/FiO_2$  в обеих группах на всех этапах исследования. Так, через 48 ч от начала дегидратации показатель



**Рис. 2.** Динамика артериальной оксигенации при проведении дегидратационной терапии у пациентов с непрямым (А) и прямым (Б) ОРДС на фоне сепсиса. Результаты представлены как медиана (25–75-й процентиля). ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких, ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема; † –  $p < 0,02$  при внутригрупповом сравнении с исходными значениями, ‡ –  $p < 0,03$  при сравнении между прямым и непрямым ОРДС на каждом из этапов исследования

**Fig. 2.** Changes in arterial oxygenation during dehydration therapy in the patients with indirect (A) and direct (Б) ARDS and concurrent sepsis. The results are presented as the median (25–75th percentile). EVLWI – extravascular lung water index, GEDVI – global end-diastolic volume index; † –  $p < 0.02$  when comparing with initial data within the group, ‡ –  $p < 0.03$  when comparing direct and indirect ARDS at each stage of the study

$PaO_2/FiO_2$  увеличился на 33,0% в группе ИВСВЛ и на 10,5% в группе ИГКДО ( $p < 0,02$ ; рис. 2).

В обеих группах через 48 ч от начала ЦНТ наблюдали регресс метаболического ацидоза по сравнению с исходными значениями;  $p < 0,001$  (табл. 2). Кроме того, к окончанию исследования в группе ИВСВЛ отмечали снижение концентрации креатинина по сравнению с исходно повышенными значениями, при этом показатель мочевины крови в этой группе был ниже, чем в группе ИГКДО ( $p = 0,041$ ). Показатели лактата, альбумина и С-реактивного белка достоверно не изменялись (табл. 2).

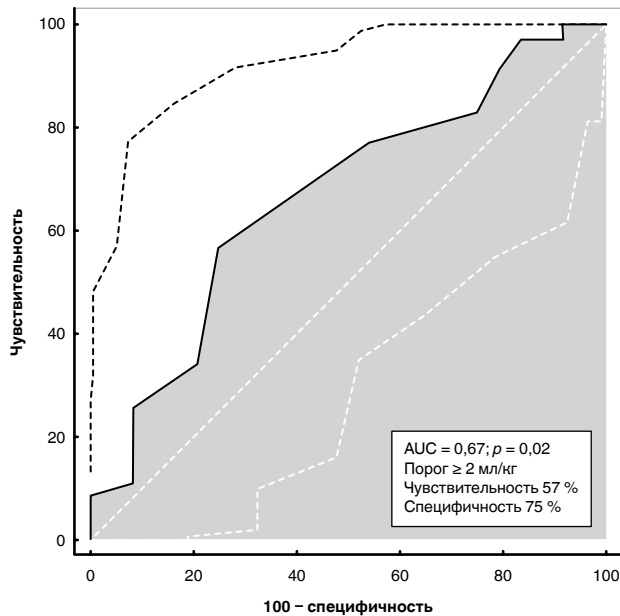
При корреляционном анализе выявили, что положительный кумулятивный гидробаланс до начала исследования ассоциирован с 28-дневной летальностью ( $\rho = 0,3, p = 0,038$ ). Достоверных корреляционных связей между ЦВД и ИГКДО, а также между ЦВД и ИВСВЛ не обнаружено. Вместе с тем выявлена ассоциация между снижением показателей ИВСВЛ и ИГКДО в ходе ЦНТ ( $\rho = 0,5, p < 0,001$ ). Кроме того, снижение ИВСВЛ в обеих группах взаимосвязано с улучшением соотношения  $PaO_2/FiO_2$  ( $\rho = 0,3, p = 0,03$ ).

Как показано на рис. 3, снижение ИВСВЛ на 2 мл/кг и более за 48 ч ЦНТ может служить предиктором выживаемости к 28-м сут с площадью под ROC-кривой 0,67, чувствительностью 57% и специфичностью 75% ( $p = 0,02$ ).

### Обсуждение результатов

В данном исследовании продемонстрировано, что проведение целенаправленной дегидратационной терапии у пациентов с сепсисом и ОРДС приводит к уменьшению выраженности отека легких и острого повреждения почек, а также улучшению оксигенации и регрессу метаболического ацидоза.

В настоящее время вопрос об оптимальной методике целенаправленной дегидратационной терапии остается открытым. Среди описанных вариантов существуют методики ограничения инфузионной терапии, использования диуретиков либо проведения контролируемой ультрафильтрации, а также комбинации этих методик [6, 10, 19]. Основными критериями для начала проведения дегидратации в данном исследовании были положительный кумулятивный гидробаланс, снижение  $PaO_2/FiO_2$  менее



**Рис. 3.** ROC-кривая взаимосвязи снижения индекса внесосудистой воды легких за 48 ч дегидратационной терапии с 28-дневной выживаемостью

**Fig. 3.** ROC-curve reflecting correlation between the decrease in extravascular lung water index during 48 hours of dehydration therapy and 28-day survival

300 мм рт. ст., повышение ИВСВЛ более 10 мл/кг и ИГКДО  $\geq$  650 мл/м<sup>2</sup>. Эти критерии являются надежными признаками гипергидратации и ориентирами для начала дересусцитации [11, 16, 18].

Результаты недавних исследований показывают четкую взаимосвязь между кумулятивным гидробалансом и смертностью при сепсисе [27]. Активная ресусцитация приводит к развитию интерстициального отека с формированием поликомпармент-синдрома, что в свою очередь сопровождается не только отеком легких, но и нарушением функции почек с формированием острого почечного повреждения [10, 17]. Рядом авторов было продемонстрировано, что положительный гидробаланс во вторые, но не в первые сутки от момента поступления в ОИТ, ассоциируется с увеличением летальности, в то время как дегидратационная терапия сопровождается улучшением исхода [11, 16, 18, 26]. Это подтверждается и результатами корреляционного анализа в нашей работе. Тем не менее, несмотря на наличие определенной взаимосвязи между кумулятивным гидробалансом и выживаемостью, следует понимать, что на исход сепсиса также влияет целый ряд показателей: адекватная санация очага инфекции, эффективность стартовой антибактериальной терапии и др.

В процессе проведения дегидратационной терапии в обеих группах отмечен регресс метаболического ацидоза. Это может указывать на разрешение тканевой гипоксии и соответствует результатам ранее проведенных исследований [6]. Кроме того, выявлено значимое снижение выраженности органной дисфункции по шкале SOFA в обеих груп-

пах на фоне комплексной терапии сепсиса и ОРДС. Это достигалось за счет уменьшения почечного повреждения, инотропной поддержки и улучшения оксигенации.

Поскольку наиболее грозным осложнением активной инфузионной терапии у пациентов, находящихся в критических состояниях, является развитие отека легких в результате повреждения системы эндотелиального гликокаликса и возникновения синдрома капиллярной утечки, ИВСВЛ считается важным показателем, отражающим степень гидратации легочного интерстиция [2, 3, 31]. В нашем исследовании продемонстрировано, что ИВСВЛ может быть использован как надежный ориентир при проведении дегидратационной терапии при сепсисе и ОРДС. Так, дегидратация под контролем ИВСВЛ снижала выраженность отека легких и улучшала оксигенацию на фоне уменьшения проницаемости легочных сосудов. Эти эффекты превалировали при прямом ОРДС, что позволило уменьшить его тяжесть с умеренного до легкого ОРДС.

Исследования в области волюметрического мониторинга показали, что снижение ИВСВЛ в первые 48 ч после начала ОРДС сопровождается уменьшением продолжительности ИВЛ и улучшением 28-дневной выживаемости. В нашем исследовании прогностическая роль снижения ИВСВЛ на фоне целенаправленной дегидратационной терапии подтверждена в ходе ROC-анализа, что также подтверждается и прочими исследованиями в этой области [30, 34].

Классическим параметром преднагрузки, применяемым в течение многих лет, служит ЦВД. Опираясь на теорию гемодинамики, предложенную А. Гайтоном, ЦВД является продуктом венозного возврата и сердечного выброса. В связи с этим рост сердечного выброса на фоне проводимой инфузионной терапии и использования инотропных препаратов может сопровождаться снижением ЦВД [4]. Вместе с тем результаты ряда исследований пациентов с сепсисом показали, что на фоне капиллярной утечки ЦВД не может являться адекватным критерием для оценки волемического статуса [8, 25, 33]. Эти данные подтверждены и в нашем исследовании, где, несмотря на снижение ЦВД при дегидратационной терапии, в ходе корреляционного анализа его связи с ИВСВЛ и ИГКДО не обнаружено.

На фоне вазопрессорной поддержки, протективной вентиляции и спонтанного дыхания динамические параметры, включая вариации пульсового давления и ударного объема, имеют целый ряд ограничений [5, 22]. На сегодняшний день одним из наиболее точных показателей преднагрузки, особенно у пациентов с сепсисом и ОРДС, является ИГКДО. В исследовании Т. Капеко et al. показано, что ИГКДО служит ключевым фактором, определяющим нарастание ИВСВЛ в первые 48 ч критического состояния [14]. Это подтверждается результатами нашей работы, показавшей взаимосвязь между снижением ИВСВЛ и ИГКДО.

Проведение инфузионной терапии под контролем ИГКДО помогает предотвратить нарастание отека легких и артериальной гипоксемии [17]. Так, в исследовании, проводимом S. Ma et al., продемонстрировано, что инфузионная терапия под контролем ИГКДО улучшает оксигенацию, снижает продолжительность ИВЛ и сроки пребывания в ОИТ у пожилых больных с сепсисом [15]. В нашем исследовании при дегидратационной терапии под контролем ИГКДО отмечалось улучшение артериальной оксигенации, однако дегидратация по внутрисосудистому сектору была менее эффективной по сравнению с ЦНТ, использующей в качестве основного ориентира ИВСВЛ, и не позволила значительно уменьшить выраженность отека легких и острого повреждения почек. Возможно, это объясняется тем, что основным механизмом тканевого отека при сепсисе служит повышенная сосудистая проницаемость, повышение ИВСВЛ может наблюдаться при нормальных или даже сниженных значениях ИГКДО, в связи с этим выбор ИВСВЛ как цели дегидратации оказывается более адекватным [17]. Кроме того, следует отметить, что в группе дегидратации по внесосудистому сектору при прямом ОРДС исходно отмечены более высокие значения ИВСВЛ, а на фоне более выраженного отека легких дегидратационная волемическая терапия могла оказаться более эффективной.

В данном исследовании у пациентов с прямым ОРДС содержание внесосудистой воды легких исходно было выше, а показатель  $PaO_2/FiO_2$  – ниже, чем у пациентов с ОРДС внелегочного генеза. Это объясняется прямым первичным воздействием микроорганизмов и медиаторов воспаления на легочную ткань, в то время как в развитии непрямого

ОРДС генеза важную роль играют бактериальная транслокация, повышение внутрибрюшного давления и ателектазирование легочной ткани [9, 29, 31]. При этом у пациентов с ОРДС легочного генеза за счет более выраженного отека легких отмечались значимое улучшение оксигенации и снижение ИВСВЛ на фоне проведения дегидратационной терапии.

Ограничениями этого исследования являются относительно небольшой объем обследованных пациентов и гетерогенность источников сепсиса. Тем не менее эти ограничения характерны для большинства исследований в области сепсиса, что объясняет сложность выбора универсальных методов терапии у пациентов данной категории.

### Заключение

Пациенты с сепсисом и ОРДС представляют весьма гетерогенную группу, что создает трудности для стандартизированного подхода к проведению ЦНТ. Своевременная дегидратационная терапия у пациентов с сепсисом и ОРДС приводит к быстрому улучшению оксигенации и органной функции, при этом эффективность данного подхода выше при прямом ОРДС. По данным нашего исследования, алгоритм целенаправленной дегидратации по внесосудистому сектору на основе индекса внесосудистой воды легких позволяет быстрее добиться разрешения отека легких и острого повреждения почек, улучшая результаты лечения больных с сепсисом и ОРДС. Таким образом, при сепсис-индуцированном ОРДС необходим персонализированный подход к коррекции волемического статуса с учетом комплекса лабораторных и инструментальных показателей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Я. Ю., Кузьков В. В., Фот Е. В. и др. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 25–34.
- Ильина Я. Ю., Фот Е. В., Изотова Н. Н. и др. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 10–19.
- Киров М. Ю., Кузьков В. В., Комаров С. А. Внесосудистая вода легких как ориентир при проведении целенаправленной волемической терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 33–42.
- Кузьков В. В., Фот Е. В., Сметкин А. А. и др. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний – новые возможности и перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 65–70.
- Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 1–391.
- Низовцев Н. В., Кузьков В. В., Плотникова Е. В. и др. Целенаправленная непрерывная вено-венозная гемофильтрация при системном воспали-

### REFERENCES

- Ilyina Ya.Yu., Kuzkov V.V., Fot E.V. et al. Predicting response to fluid administration: current approaches and trends. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no 3, pp. 25–34. (In Russ.)
- Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Izotova N.N. et al. Interaction of endothelial glycocalyx with hemodynamic and metabolic response in patients with septic shock and in cardiopulmonary interventions using cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no 6, pp. 10–19. (In Russ.)
- Kirov M. Yu., Kuzkov V.V., Komarov S.A. Extravascular lung water as a target of goal-directed infusion therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2014, vol. 11, no 1, pp. 33–42. (In Russ.)
- Kuzkov V.V., Fot E.V., Smjotkin A.A. et al. Volemic status and the phasic approach to the treatment of critical states – new opportunities and perspectives. *Anesteziology i reanimatologiya*, 2015, vol. 60, no 6, pp. 65–70.
- Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring gemodinamiki. Monografiya. [Invasive monitoring of hemodynamics]*. Arkhangelsk, Northern State Medical University, 2015, pp. 1–391. (In Russ.)
- Nizovtsev N.V., Kuzkov V.V., Plotnikova E.V. et al. Target-controlled continuous venovenous hemofiltration in a systemic inflammatory response and acute



- тельном ответе и остром повреждении почек // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 60, № 1. – С. 40–47.
7. Хромачева Н. О., Кузьменко А. А., Фот Е. В. и др. Целевая терапия критических состояний. Обзор литературы // Медицина алфавит – Неотложная медицина. – 2018. – Т. 4, № 38. – С. 10–16.
  8. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A. et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 259–265.
  9. Coppola S., Froio S., Marino A. et al. Respiratory mechanics, lung recruitability, and gas exchange in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 6. – P.792–799.
  10. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N. et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment // *Ann. Intensive Care.* – 2012. – Vol. 2. (Suppl. 1) – P.15.
  11. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S. et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model // *Br. J. Anesth.* – 2014. – Vol. 5. – P. 740–747.
  12. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1573–1582.
  13. Frank van Haren. Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept? // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 3. – P. 313.
  14. Kaneko T., Kawamura Y., Maekawa T. et al. Global end-diastolic volume is an important contributor to increased extravascular lung water in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study // *J. Intensive Care.* – 2014. – Vol. 1. – P. 25.
  15. Ma S., Zhang R., Wang S., Zhao M. et al. Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2017. – Vol. 6. – P. 486–490.
  16. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 3. – P. 339–349.
  17. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqre M. et al. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review // *Anesthesiol. Intensive Ther.* – 2014. – Vol. 5. – P. 433–450.
  18. Malbrain M.L., Van Regenmortel N., Saugel B. et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D<sub>s</sub> and the four phases of fluid therapy // *Ann. Intensive Care.* – 2018. – Vol. 8. – P. 66.
  19. Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2014. – Vol. 5. – P. 361–380.
  20. Michard F., Fernandez-Mondejar E., Kirov M. Y. et al. A new and simple definition for acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40. – P. 1004–1006.
  21. Monnet X., Teboul J.L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects // *Ann. Intensive Care.* – 2018. – Vol. 1. – P. 54.
  22. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, and ARISE // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 1. – P. 160.
  23. Romagnoli S., Ricci Z., Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 6. – P. 483–492.
  24. Saugel B., Vincent J.L. Protocolised personalised peri-operative haemodynamic management // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 551–554.
  25. Semler M.W., Wheeler A.P., Thompson B.T. et al. Impact of initial central venous pressure on outcomes of conservative versus liberal fluid management in acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 4. – P. 782–789.
  26. Shen Y., Ru W., Huang X. et al. Time-related association between fluid balance and mortality in sepsis patients: interaction between fluid balance and hemodynamics // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 1. – P. 10390.
  27. Sirvent J.M., Ferri C., Baro A. et al. Fluid balance in sepsis and sepsis shock as a determining factor of mortality // *Am. J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 2. – P. 186–189.
  28. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P.775–787.
  29. Sweeney R.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2416–2430.
  - renal injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2012, vol. 60, no 1, pp. 40–47. (In Russ.)
  7. Khromacheva N.O., Kuzmenko A.A., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Y. Goal-directed fluid resuscitation in critically ill patients. Literature review. *Medical Alphabet – Emergency Medicine*, 2018, vol. 4, no 38, pp.10–16. (In Russ.)
  8. Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A. et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit. Care Med*, 2011, vol. 39, pp. 259–265.
  9. Coppola S., Froio S., Marino A. et al. Respiratory Mechanics, Lung Recruitability, and Gas Exchange in Pulmonary and Extrapulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit. Care Med*, 2019, vol. 6, pp.792–799.
  10. Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N. et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann. Intensive Care*, 2012, vol. 2 (Suppl. 1), p. 15.
  11. Hoste E.A., Maitland K., Brudney C.S., Mehta R., Vincent J.-L., Yates D., Kellum J.A., Mythen M.G., Shaw A.D. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br. J. Anesth*, 2014, vol. 5, pp. 740–747.
  12. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*, 2012, vol. 10, pp. 1573–1582.
  13. Frank van Haren. Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept? *Crit. Care Med*, 2017, vol. 3, pp. 313.
  14. Kaneko T., Kawamura Y., Maekawa T. et al. Global end-diastolic volume is an important contributor to increased extravascular lung water in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *J. Intensive Care*, 2014, vol. 1, pp. 25.
  15. Ma S., Zhang R., Wang S. et al. Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, vol. 6, pp. 486–490.
  16. Marik P., Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br. J. Anaesth*, 2016, vol. 3, pp. 339–349.
  17. Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqre M. et al. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anesthesiol. Intensive Ther.*, 2014, vol. 5, pp. 433–450.
  18. Malbrain M.L., Van Regenmortel N., Saugel B. et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D<sub>s</sub> and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*, 2018, vol. 8, pp. 66.
  19. Malbrain M.L., Marik P.E., Witters I. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, 2014, vol. 5, pp. 361–380.
  20. Michard F., Fernandez-Mondejar E., Kirov M. Y. et al. A new and simple definition for acute lung injury. *Crit Care Med.*, 2012, vol. 40, pp. 1004–1006.
  21. Monnet X., Teboul J.L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects. *Ann. Intensive Care.*, 2018, vol. 1, pp. 54.
  22. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, and ARISE. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 1, pp. 160.
  23. Romagnoli S., Ricci Z., Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care.*, 2018, vol. 6, pp. 483–492.
  24. Saugel B., Vincent J.L. Protocolised personalised peri-operative haemodynamic management. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2019, vol. 8, pp. 551–554.
  25. Semler M.W., Wheeler A.P., Thompson B.T. et al. Impact of initial central venous pressure on outcomes of conservative versus liberal fluid management in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 4, pp. 782–789.
  26. Shen Y., Ru W., Huang X., Zhang W. Time-related association between fluid balance and mortality in sepsis patients: interaction between fluid balance and hemodynamics. *Scientific Reports*, 2018, vol. 1, pp. 10390.
  27. Sirvent J.M., Ferri C., Baro A. et al. Fluid balance in sepsis and sepsis shock as a determining factor of mortality. *Am. J. Emerg. Med.*, 2015, vol. 2, pp. 186–189.
  28. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 775–787.
  29. Sweeney R.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 2416–2430.

30. Tagami T., Nakamura T., Kushimoto S. et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients // *Ann. Intensive Care*. – 2014. – Vol. 4. – P. 27.
31. Tagami T., Ong MEH. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2018. – Vol. 3. – P. 209–215.
32. Vincent J. L. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? NO // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1778–1780.
33. Wang J., Wang H., Chen Q. et al. Role of central venous pressure, global end diastolic volume index and extravascular lung water index in evaluating fluid resuscitation in patients with septic shock // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1334–1336.
34. Zhang Z., Lu B., Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature // *J. Crit. Care*. – 2012. – Vol. 4. – P. 420–428.
30. Tagami T., Nakamura T., Kushimoto S. et al. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Ann. Intensive Care*, 2014, vol. 4, pp. 27.
31. Tagami T., Ong MEH. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2018, vol. 3, pp. 209–215.
32. Vincent J.L. Improved survival in critically ill patients: are large RCTs more useful than personalized medicine? NO. *Intensive Care Med.*, 2016, vol. 11, pp. 1778–1780.
33. Wang J., Wang H., Chen Q. et al. Role of central venous pressure, global end diastolic volume index and extravascular lung water index in evaluating fluid resuscitation in patients with septic shock. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, vol. 9, pp. 1334–1336.
34. Zhang Z., Lu B., Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature. *J. Crit. Care*, 2012, vol. 4, pp. 420–428.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,  
163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

**Хромачева Наталья Олеговна**

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: natalol318@rambler.ru

**Фот Евгения Владимировна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: ev\_fot@mail.ru

**Кузьков Всеволод Владимирович**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: v\_kuzkov@mail.ru

**Киров Михаил Юрьевич**

доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: mikhail\_kirov@hotmail.com

**FOR CORRESPONDENCE:**

Northern State Medical University,  
51, Troitsky Ave.,  
Arkhangelsk, 163000.

**Natalia O. Khromacheva**

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care  
Department.  
Email: natalol318@rambler.ru

**Evgeniya V. Fot**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: ev\_fot@mail.ru

**Vsevolod V. Kuzkov**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
Email: v\_kuzkov@mail.ru

**Mikhail Yu. Kirov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
Email: mikhail\_kirov@hotmail.com